



Ceren Gunt,
Nedim Çekmen

Pulmoner Hipertansiyon ve Weaning

Pulmonary Hypertension and Weaning

Geliş Tarihi/Received : 12.09.2015
Kabul Tarihi/Accepted : 19.02.2016

©Telif Hakkı 2016 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından basılmıştır.

Ceren Gunt, Nedim Çekmen
Güven Hastanesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Ceren Gunt (✉),
Güven Hastanesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta : guntceren@gmail.com
Tel. : +90 538 542 68 39

ÖZ Pulmoner hipertansiyon istirahatte pulmoner arter basıncının sağ ventrikül kateterizasyonu ile 25 mmHg veya üzerinde olması ile karakterize pulmoner dolaşımın patofizyolojik durumudur. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında sıkça gözlenmesine ve hastaların klinik seyrini etkilemesine rağmen sıklıkla tanısı konulamaz veya gözden kaçır. Pulmoner hipertansiyon sağ kalp yetmezliğine neden olması ve akciğerde ilerleyici vasküler yeniden şekillenmeye bağlı olarak solunum iş gücünde artışa sebep olur. Bu durum bu hasta grubunun weaning sürecini doğrudan etkiler. YBÜ’de yatan, uzamış veya zor weaning gözlenen her hastada altta yatan tanı konulmamış pulmoner hipertansiyon akla getirilmelidir. Bu hastalarda başarılı weaning gerçekleştirilmesi için uygun sıvı tedavisi yapılması, pulmoner vasküler rezistansı artıran faktörlerden (hipoksi, hiperkarbi, yüksek ekspirasyon sonu pozitif basınç uygulanması, asidoz, hipotermi) kaçınılması esastır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, zor ve uzamış weaning, yoğun bakım ünitesi

SUMMARY Pulmonary hypertension is a pathophysiologic state of pulmonary circulation that mean pulmonary arterial pressure is measured as equal to or greater than 25 mmHg at rest via right heart cateterization. Although this disease is very common in intensive care unit (ICU) patients and determines the clinical course, the diagnoses cannot be made or cannot be noticed typically. Pulmonary hypertension, due to being the cause of heart failure and progressive vascular remodelling in lung, leads to an increase in respiratory load. This result effects weaning process directly in these patients. Pulmonary hypertension which is not yet diagnosed should be considered in ICU who are in difficult or prolonged weaning group. For a successful in these patients, an optimal fluid management and avoiding factors triggering increase in pulmonary vascular resistance (hypoxi, hypercarbia, high positive end-expiratory pressure, asidosis and hypothermia) are essential.

Keywords: Pulmonary hypertension, difficult and prolonged weaning, intensive care unit

Giriş

Pulmoner hipertansiyon (PH) istirahat ortalama pulmoner arter basıncının (OPAB) sağ ventrikül kateterizasyonu ile 25 mmHg veya üzerinde ölçülmesi ile karakterize (1), karmaşık bir patofizyolojiye sahip vasküler obliteratif bir hastalıktır (2). Yirmi yıldan uzun süredir çok sayıda prelinik tedavi edici ajan tanımlanmış olması ile beraber mortal olma özelliğini korumaktadır (2). Nadir rastlanan bir hastalık olmasına rağmen milyonda 15-50 prevalansa (3) sahip olup, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa’da yıllık insidansı milyonda 1-2’dir (4,5). Bu hastalık yoğun bakım hastalarının yatış tanısı olabileceği gibi takipleri esnasında gözlenebilmektedir. PH yoğun bakım hastalarında sıkça gözlenen bir durum olup, hastaların klinik

seyrini etkilemesine rağmen sıklıkla tanısı konulamaz veya gözden kaçır (6). PH’ye bağlı sağ kalp yetmezliği gelişimi ve bu durumun oksijen dağıtımında azalma ve multiorgan yetmezliğine neden olması (7), bu hasta grubunun yoğun bakım sürecini daha da önemli hale getirmektedir.

Derlemenin amacı akciğer iş yükünü artıran ve kalp yetmezliğine neden kronik PH hastalarında mekanik ventilatörden ayrılma (weaning) sürecine ışık tutabilmektir.

Patofizyoloji

PH, pulmoner dolaşım sisteminde anatomik olarak prekapiller arter ve arterioller, alveol ve kapiller yataklar, postkapiller pulmoner venler ve venüllerde görülebilen

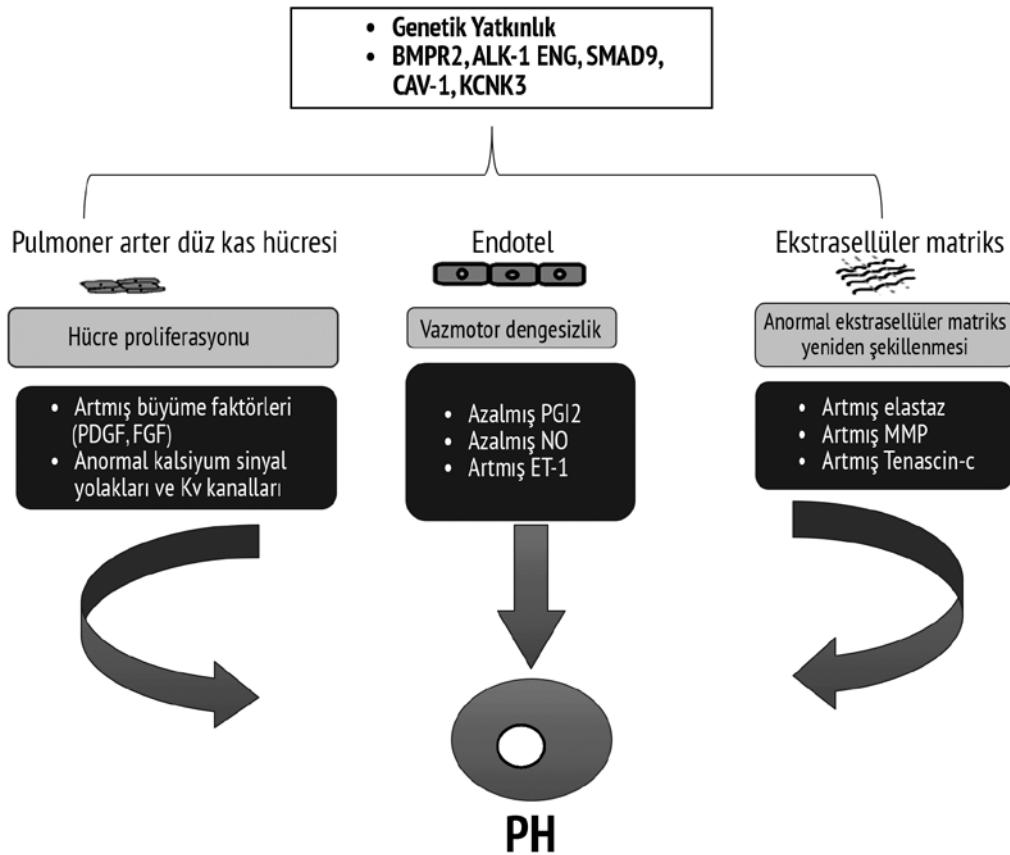
geniş spektrumlu bir patolojidir (8). Sağ ventrikül yetmezliği ile sonuçlanan ve mortal seyreden bu hastalık, progresif vasküler yeniden şekillenmeye bağlı olarak gelişen artmış pulmoner vasküler rezistansla karakterizedir (6). Patogeneze ilerlemesini kolaylaştıran genetik yatkınlık (mutasyonlar ve epigenetik değişiklikler), birçok değişik ileti yollarını etkileyen çok sayıda çevresel faktör (hipoksi, anoreksik ajanlar, virüsler) ve tetikleyici ajanlar yer almaktadır (Şekil 1) (9).

Kalıtsal PH'nin patogenezinin bir çok gen mutasyon rol almaktadır. Bu gen mutasyonları TGF- β yolağını etkilemektedir ve şunlardır: BMPR 2 (pulmoner arteriyel hipertansiyonlu ailelerin en az %75'inde bulunur) (10), aktivin reseptör benzeri kinaz-1, endoglin ve öncül karşıtı dekapentaplejik 9 (11-13). İki yeni gen mutasyonu tanımlanmıştır: CAV-1 (14) ve KCNK3 (15). Bu yeni mutasyonların mekanizmaları tam olarak netlik kazanmamıştır.

PH patogenezinde endotelial disfonksiyon majör faktör olup (16) birçok moleküler yolak tanımlanmıştır. Nitrik oksid (NO) ve prostasiklin pulmoner vasküler endotel hücrelerinde

üretilen endojen vazodilatörler olup birçok PH tipinde üretimleri azalmıştır. Endotelin-1 (ET-1) ise vasküler endotel hücreler tarafından salgılanan vazokonstriktör peptid olup, pulmoner vazokonstriksiyon ve vasküler düz kas hücre proliferasyonuna neden olur (17). NO, prostasiklin ve ET-1 arasındaki dengesizlik vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasında, apoptozis ve proliferasyon arasında dengesizliğe neden olur. Bu sebeple PH tedavisi bu moleküllerdeki dengeyi sağlamaya yönelik yapılır (8).

Bu nedenlere bağlı olarak pulmoner vasküler rezistansta meydana gelen artış sağ ventrikül dolumunu azaltarak ventrikül gerilmesine ve sağ ventrikülde volüm ve basınç yüklenmesine neden olur. Sağ ventrikülde hipertrofi ve sonunda dilatasyon gelişir. Artmış sağ ventrikül duvar stresinin yol açtığı sağ ventrikül iskemisi ile sol ventrikül önyük, kardiyak output ve sonuç olarak koroner perfüzyon azalır (8). Hem akut hem de kronik PH'de sol ventrikül dolumundaki azalma, genişlemiş sağ ventrikülün neden olduğu artmış perikardiyal basınç ile daha da artmaktadır (18).



Şekil 1. Pulmoner hipertansiyon patofizyolojisinde görülen mekanizmalar

PH: Pulmoner hipertansiyonu, ALK-1: Aktivin reseptör benzeri kinaz 1, BMPR2: Kemik morfogenetik protein reseptör 2, CAV-1: Caveolin-1, ENG: Endoglin, KCNK3: Potasyum kanalı alt ailesi K üye 3, SMAD9: Öncül karşıtı dekapentaplejik 9, PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü, FGF: Fibroblast büyüme faktörü, MMP: Metalloproteinaz, PGI2: Prostasiklin 2, NO: Nitrik oksit, ET-1: Endotelin-1

Volüm yüklenmesi hem sağ hem de sol ventrikül dolumunu taşikardi ve taşiaritmilerin zararlı etkilerine yatkın hale getirir (19). Son olarak sağ ventrikül kontraksiyon süresinin uzaması sağ ventrikül sistolünün sol ventrikül dolumuna hakim olması ile sonuçlanır (20). Sağ ventrikül yetmezliğinin eşlik ettiği PH hastalarında diğer bir sonuç foramen ovalenin açılması ve hipoksemiye artıracak veya hipoksemiye neden olabilecek sağdan sola şant gelişmesidir (Şekil 2) (8).

PH hastalarında sağ ventrikül yetmezliği gelişmesi normal ventriküloarteriyel birlikteliğin ilerleyici bozulması anlamına gelir (21). Sağ ventrikül ardyükü kademeli ve yavaş biçimde artarken sağ ventrikül adaptasyonu oluşur (22,23). Ancak sağ ventrikülün ardyükünde ilerleyici ve ani artma durumunda kompensasyon mekanizmaları aşılmış olur. Sağ ventrikül yetmezliğinin sonucu olarak triküspid yetmezliği gelişir ve bu durum kötü prognoz göstergesidir (24). Altta yatan nedene bağlı olmaksızın hasta tedavisini en çok zorlaştıran hemodinamik kötüleşme ve ölüm için ortak mekanizma olan bahsedildiği üzere sağ ventrikül yetmezliği gelişimidir.

Mevcut patofizyoloji sonucu ortaya çıkan akciğerlerde progresif yeniden şekillenme, şant gelişimi, progresif sağ kalp yetmezliği ve kardiyak output azalması PH hastalarını zor veya uzamış weaning için aday haline getirir.

Sınıflandırma ve Yoğun Bakım Ünitesindeki Nedenleri

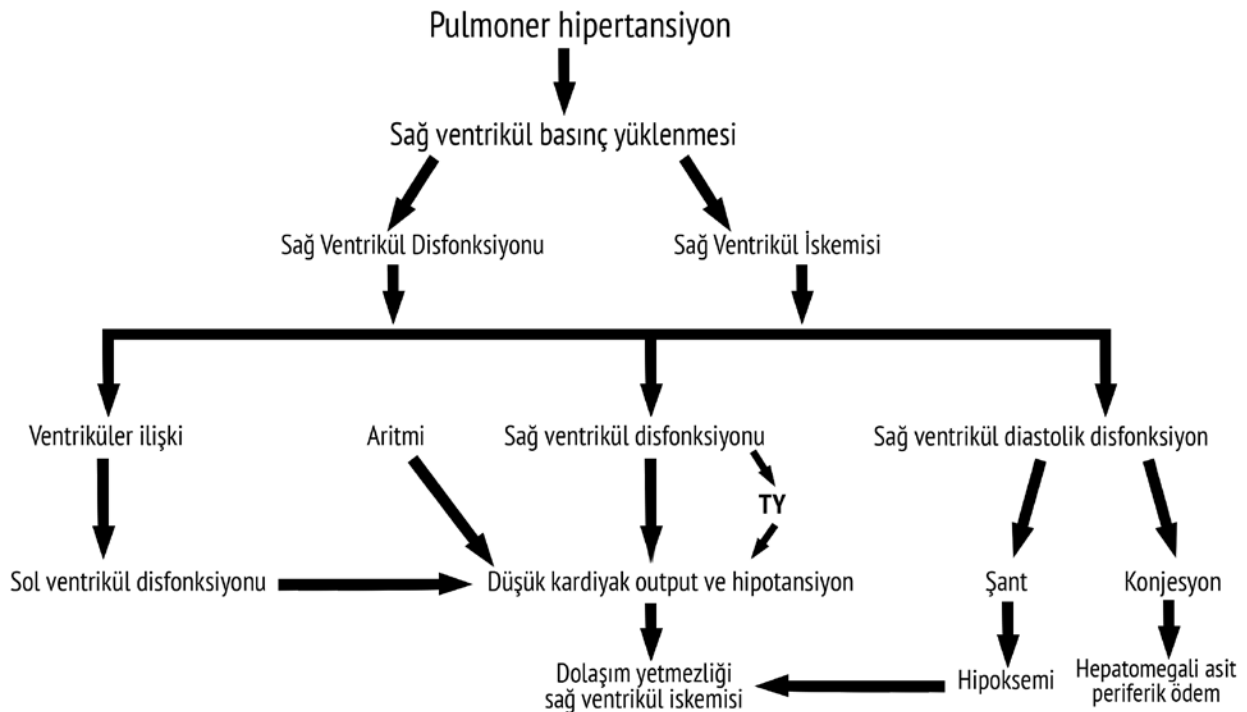
PH ile ilgili en son 2013 yılında Fransa'nın Nice şehrinde "5. Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu" gerçekleştirilmiş, devam eden araştırmalar ve yeni bilgiler ışığında sınıflamada yenilikler yapılmış ve nedenler benzer patofizyoloji, klinik ve tedavi yaklaşımlarına göre aynı grup altında toplanmıştır (Tablo 1) (9).

Güncellenen yeni sınıflama ile beraber yoğun bakımda PH'nin nedenlerini ve kötüleşmesine neden olan tetikleyici faktörleri bilmek bu hasta grubunda semptomatik tedavi ve weaning yönetimi açısından daha önemlidir. Tetikleyici faktörler arasında enfeksiyon, anemi, travma, cerrahi, aritmi, pulmoner emboli, gebelik, uygunsuz tedavi yer alırken (25) Tablo 2'de yoğun bakımda PH'nin sıkça gözlenen nedenleri sunulmaktadır (8).

Yoğun bakım ünitelerinde PH akut ve kronik, arteriyel veya venöz PH olarak karşımıza çıkabileceği gibi kronik PH'nin akut şekilde kötüleşmesi ile de kendini gösterebilir. Akut PH çoğunlukla masif pulmoner emboli, akut solunum sıkıntısı sendromu (ASSS) ve sepsiste ortaya çıkarken, kronik PH aniden kötüleşmesinin en sık nedeni sol ventrikül yetmezliğine sekonder artmış sol atriyal basıncıdır (26).

Bu sınıflamalara ek olarak OPAB değerlerine göre hastalık;

1. Hafif derece PH (OPAB: 25-40 mmHg),



Şekil 2. Pulmoner hipertansiyonun sağ ventrikül ve hemodinami üzerine etkisi

TY: Triküspid regürjitasyonu

Tablo 1. Güncellenmiş pulmoner hipertansiyon sınıflaması (Nice, 2013) (8)

1. Pulmoner arter hipertansiyonu • İdiyopatik PAH • Kalıtsal • BMPR2 • ALK-1, ENG, SMAD9, CAV-1, KCNK3 • Bilinmeyen • İlaç veya toksinle indüklenen • İlişkili hastalıklar • Bağ doku hastalıkları • HIV enfeksiyonu • Portal hipertansiyon • Konjenital kalp hastalığı • Şiztozomiazis 1' Pulmoner venookluziv hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatozis 1" Yenidoğanın persistant pulmoner hipertansiyonu 2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon • Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu • Sol ventrikül diastolik disfonksiyonu • Kalp kapak hastalığı • Doğumsal/kazanılmış sol kalp giriş/çıkış obstrüksiyonu ve konjenital kardiyomiyopatiler 3. Akciğer hastalığı ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon • Kronik obstrüktif pulmoner hastalık • İnterstisyel akciğer hastalığı • Obstrüktif ve restriktif paternin beraber olduğu diğer pulmoner hastalıklar • Uyku solunum bozuklukları • Alveoler hipoventilasyon • Yüksek rakıma kronik maruziyet • Gelişimsel akciğer hastalığı 4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon 5. Kesin olmayan mekanizmalarla pulmoner hipertansiyon • Hematolojik hastalıklar; Kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif hastalıklar, splenektomi • Sistemik hastalıklar; Sarkoidoz, pulmoner histiyozis, lenfanjiyoleyomiyomatozis • Metabolik hastalıklar; Glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, tiroid hastalıkları • Diğer; Tümöral obstrüksiyonlar, fibroze mediastinit, kronik renal yetmezlik, segmental PH *Sınıflamada yapılan yenilikler koyu renk harflerle yazılmıştır, ALK: Aktivin reseptör benzeri kinaz-1, BMPR2: Kemik morfogenetik protein reseptör 2, CAV-1: Caveolin-1, ENG: Endoglin, KCNK3: Potasyum kanalı alt ailesi K üye 3, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, PH: Pulmoner hipertansiyon, SMAD9: Öncül karşıtı dekapentaplejik 9, HIV: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
--

2. Orta derece PH (OPAB: 41-55 mmHg),
3. Ciddi derece PH (OPAB: >55 mmHg) olarak sınıflandırılır (27).

Monitörizasyon

Kardiyak fonksiyon ve daha da önemlisi volüm dengesi weaningde önemli rol oynar (28). Bu hastalarda ana tedavi pulmoner arter basıncının yani, artmış ardyükün azaltılmasıdır. Ancak ardyükün azaltılmadığı durumlarda sıvı replasman tedavisinin çok dikkatli bir şekilde yapılmasını gerekir. Bu nedenle yoğun bakım ünitesinde bu hastaların takip edilmesi rutin hasta monitörizasyon dışında (Tablo 3) volüm yükünü ve planlanan sıvı tedavisinin doğruluğunu gösterecek ölçümleri gerektirir. Bunlar dinamik önyük ölçümleri olup sırasıyla nabız basıncı değişimi (NBD), stroke volüm değişimi (SVD), aort akım değişkeni, vena kava süperior, vena kava inferior ve internal juguler ven genişliğidir (Şekil 3) (29). Sıvı cevabı için SVD ölçümü NBD'den çok daha doğru bilgi sunmaktadır (30).

Tablo 2. Yoğun bakım ünitesinde pulmoner hipertansiyonun sık gözlenen nedenleri (7)

1. Hipoksemi/Parankimal akciğer hastalığı, • Akut respiratuvar distress • Pulmoner emboli • İnterstisyel akciğer hastalığı • Obstrüktif uyku apnesi • Kronik obstrüktif pulmoner hastalık
2. Sol kalp hastalığı, • Akut miyokardiyal infarkt • Valvüler kalp hastalıkları (mitral regürjitasyon/stenoz) • Ciddi diastolik disfonksiyon • Kardiyomiyopati
3. Postoperatif durumlar, • Koroner arter bypass grefti • Kalp transplantasyonu • Akciğer/Kalp-akciğer transplantasyonu • Pnömonektomi
4. Tromboembolik akciğer hastalığı, • Pulmoner emboli
5. Kronik pulmoner hipertansiyonun kötüleşmesi, • Fazla sıvı yüklenmesi • Aritmiler • Pulmoner emboli • Kronik pulmoner hipertansiyon akut atağı • Medikasyonun kesilmesi

Doppler ekokardiyografi ventrikül çıkışı akım hızı değişkeni ve SVD tek başına sağ ventrikül yetmezliğini göstermektedir (31). SVD normal değeri %10-13'ün altı olup, üzerindeki değerler sıvı tedavisi ile kardiyak outputta artış olacağını gösterir (32). Bu monitörizasyon yöntemi ile hastaların sıvı tedavi yönetimi ile, kardiyak outputun iyileştirilmesi ve dolaylı olarak oksijen dağılımının düzeltilmesi sağlayabilir ancak sağ ventrikül yetmezliği durumunda, dinamik sıvı cevabı ölçümlerinin yanlış sonuç vereceği unutulmamalıdır. Bu nedenle bu hastalara tek başına dinamik sıvı cevabı testine göre volüm replasmanı yapılmamalıdır (33).

Ancak solunum evrelerinin stroke volüm üzerine etkilerinin ölçümü ve bu ölçümlerin sıvı cevabını değerlendirilmesini sınırlandıran bazı önemli durumlar mevcuttur (29). Bunlar;

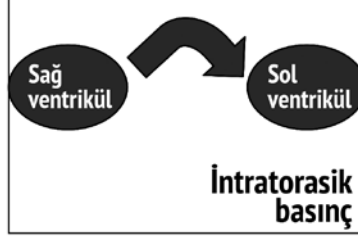
- Hastanın spontan solunum,
- Kardiyak aritmiler (R-R aralığında değişime neden olan aritmiler),
- Düşük akciğer kompliyansı (<30 mL/cmH₂O),
- Düşük akciğer tidal volüm uygulanması (<8 mL/kg),
- Yüksek frekans ventilasyon (>40/dk),
- Artmış intraabdominal basınçtır.

Venöz Dönüş

Solunum esnasında, damar çapında dinamik değişimlerin ölçülerek sağ ventrikül fonksiyonel rezervin ekokardiyografik tahmini

- Süperior vena kava
- Inferior vena kava
- Internal juguler ven

Toraks



- Stroke volümdeki değişimler;
- Apneik tutma manevrası ile
 - Pasif bacak yükselmesi ile

Sol Ventriküler Output

Pozitif basınçlı solunum esnasında dinamik sol ventrikül çıkış akımı ölçülerek sol ventrikül fonksiyonel rezervin ekokardiyografik tahmini

- Aortik akım hız değişimi
- İnen aorta akım değişimi

- Pozitif basınçlı solunum esnasında arteriyel basınç ve sol ventrikül akım değişimi
- PPV (Nabız basınç değişimi)
 - SVV (Stroke volüm değişimi)

Şekil 3. Volüm cevabını değerlendirmekte kullanılan dinamik peload parametreleri

*Sağ ventrikül fonksiyonel kapasitesi için sağ ventrikül çıkımındaki akım hızı ölçülür

Tablo 3. Pulmoner hipertansiyonu olan yoğun bakım hastasında önerilen rutin monitörizasyon

Parametre	Yöntem	Tedavi hedefi
Renal fonksiyon	Üriner kateter	Böbrek fonksiyonunu korumak ve diürezisi sağlamak
	Serum kreatinin	Negatif sıvı balansı sağlanmalıdır
Karaciğer fonksiyonu	AST, ALT, bilirubin	Karaciğer perfüzyonunu korumak
Kardiyak fonksiyonu	Santral venöz katater (CVP, ScVO ₂) ScVO ₂ >%70	
	Pulmoner arteriyel katater (SA basıncı, SVO ₂ >%65 kardiyak indeks PABm, PVR, SvO ₂)	
	Ekokardiyografi	Sol ventrikül dolumunun iyileşmesi
Doku perfüzyon/Oksijenizasyonu	Laktat	<2 mmol/L
Nörohumoral belirteçler	Bein natriüretik peptid (BNP veya NT-proBNP)	BNP düzeyinde azalma
Miyokardiyal perfüzyon	Sistemik kan basıncı uygun sistemik diastolik basıncı sağlamak (>60 mmHg) (İnvaziv veya non-invaziv)	
	EKG	Taşikardi, taşiaritmiden kaçınmak, tedavi etmek
	Troponin	Miyokard perfüzyonunu yeterli düzeyde tutmak (negatif troponin)

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, EKG: Elektrokardiyografi, SA: Sağ atrium, PABm: Ortalama pulmoner arter basıncı, PVR: Pulmoner vasküler rezistans, ScVO₂: Santral venöz oksijen satürasyonu, SVO₂: Karışık venöz oksijen satürasyonu, CVP: Santral venöz basıncı, BNP: B-tipi natriüretik peptid

PH nedeniyle yoğun bakımda yatan hastalarda aritmi gelişimi, interstisyel komponenti olması nedeniyle kompliyansın azalması gözlenebileceği gibi koruyucu ventilasyon uygulaması yapılması gerekebilir. Bu durumda kullanılması gereken ölçüm yöntemleri pasif bacak yükseltme testi, ekspiratuvar sonu oklüzyon testi, mini sıvı yükleme testidir (Şekil 4) (34).

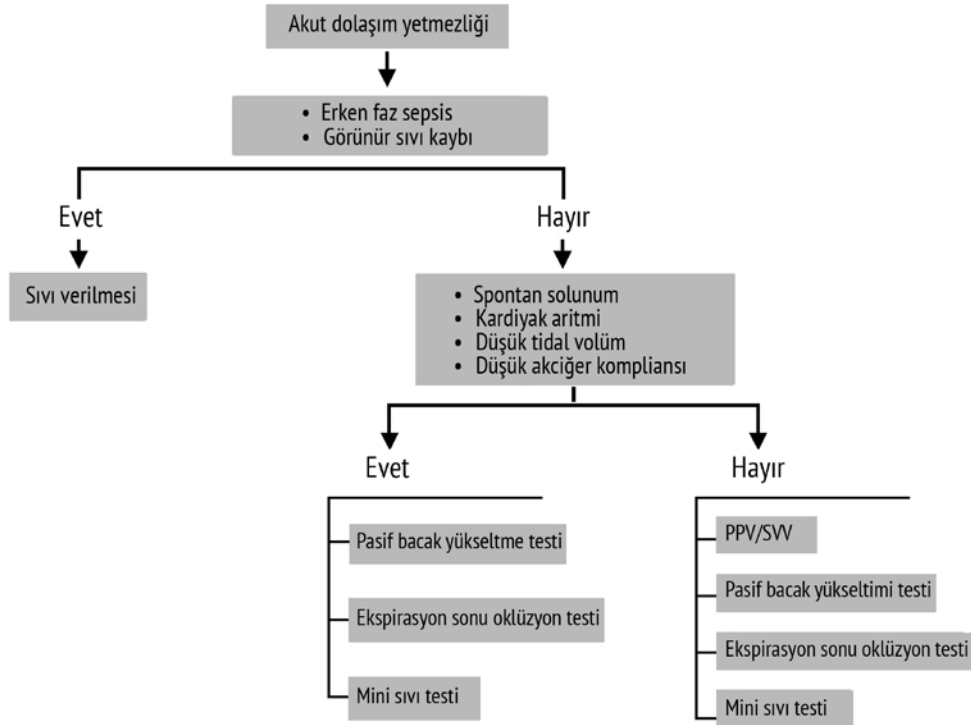
Doppler ekokardiyografi ventrikül çıkışı akım hızı değişkeni sıvı cevabını değerlendirmek için yapılacaksa az miktar sıvı verilmeden önce ve verildikten sonra sağ ventrikül çıkış yolunda kan akımı hızı ölçülerek yapılmalıdır (31). Ventrikülün pre-ejeksiyon faz ölçümleri izovolemik kontraksiyon velositi (IVV) sağ ventrikül kontraksiyon rezervini değerlendirmede önemlidir. IVV >10 cm/sn olması kontraktıl fonksiyonunun normal olduğunu gösterir. Bu değer ≤ 9 cm/sn olması PH hastalarında mortalite için prediktördür (35).

Ekokardiyografi PH tanısında, etiyolojik alt tipleri saptamada, tedavisinin takibi ve prognoz değerlendirilmesinde girişimsel olmayan en önemli görüntüleme yöntemidir (36). Sağ ventrikül dilatasyonu ve bununla ilişkili olarak tipik üçgen şeklin kaybolması en çok rastlanan bulgulardır (6). Sağ ventrikül/sol ventrikül ve diastolik alan oranı en iyi dört odacık görünümü esnasında alınmakla (6) birlikte, bu değer 0,6-1 arasında olması orta derece, >1 olması ciddi dilatasyonu (37)

gösterir. Sağ ventrikül yetmezliğinin kendine özgü diğer bir bulgusu, ventrikül yüklenmesini yansıtan, sistolik paradoksal septal harekettir (6). Ventrikül performansı bir Doppler parametresi olan miyokard perfüzyon indeksi (MPI) ile ölçülebilir. PH hastalarında bu değer artmıştır. PH'nin spesifik tedavisi ile sağ ventrikül boyutları, sistolik fonksiyonu, septum pozisyonu, sağ ventrikül MPI, triküspid anülüsün sistolde apekse doğru yer değiştirmesinde ve perikard sıvı artışında düzelme görülebilir (36).

Pulmoner arter kateterizasyonu tanı ve hastalığın derecelendirilmesi için altın standarttır ancak invaziv bir yöntem olması bu yöntemi sınırlamaktadır (36).

PH hastalarında B-tipi natriüretik peptid (BNP) düzeyinin pulmoner vasküler rezistansla ve ortalama pulmoner arteriyel basınçla önemli korelasyon gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur (38-40). Böbrek yetmezliği durumunda BNP >150 pg/mL olması sol kalp yüklenmesi ve yetmezliği için güvenilir bir belirteçdir (41). Sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemisine bağlı olarak kardiyak enzimler yükselebilir. Artmış natriüretik peptid ve troponin düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğu kronik PH varlığında da gösterilmiştir (42,43). Bununla beraber nötrofil lenfosit oranı, prognostik bir değeri olmasa da hastalığın ciddiyetini değerlendirmede kullanılabilecek bir parametredir (44).



Şekil 4. Sıvı cevabının değerlendirilmesi için kullanılan ölçümler
PPV: Nabız basınç değişimi, SVV: Stroke volüm değişimi

Kronik Pulmoner Hipertansiyon ve Weaning

Mekanik ventilasyondan ayrılma, entübe olarak mekanik ventilasyon uygulanan yoğun bakım hastalarında oldukça önemli ve zorunlu bir uygulama olup çok sayıda komplikasyon içermekte ve bu komplikasyonlar ventilasyon süresi ile artmaktadır. Bu nedenle hastaları mekanik ventilatörden en kısa sürede ayırmak gerekir. Bununla beraber PH'li hastalarda mekanik ventilasyon gerekliliği ölüm için en güçlü düzeltilebilir risk faktörüdür (45). Fonksiyonel egzersiz kapasitesi, fiziksel aktivite seviyesi, solunum ve periferik kas gücü PH'li hastalarda sağlıklı hastalara kıyasla önemli oranda azalmıştır (46). Bütün bu veriler düşünüldüğünde özellikle kronik PH gibi hem solunum iş gücü artışına hem de kalp yetmezliğine neden olan bir hastalığın weaning zamanlaması ve planlaması iyi yapılmalıdır (Şekil 5). Bu durum weaning sürecini hem hastalar hem de klinisyen için önemli bir sorun haline getirmektedir. Burada genel weaning stratejilerinden çok PH'nin başarısız weaninge nasıl neden olabileceğinden ve bu sürecin başarılı olması için yapılması gerekenlerden bahsedilecektir.

Yoğun bakımda entübe olarak takip edilen hastaların weaning süreci 6 basamaklı olarak sınıflandırılmıştır (47). Bunlar sırasıyla Tablo 4'de gösterilmiş olup weaning gerçekleştirilmesi ilk 5 evrenin sırayla başarılı bir şekilde uygulanması ile olur.

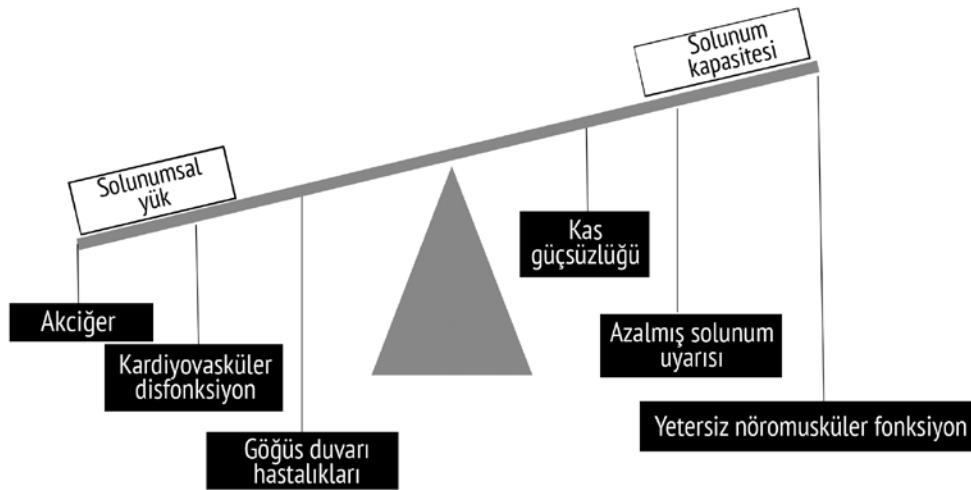
Weaning yeni sınıflamaya göre 3 grup altında toplanmaktadır. Basit, zor ve uzamış weaning.

1. Basit weaning: İlk spontan solunum denemesi (SSD) ile başarılı ekstübasyonun gerçekleştiği weaning süreci,

2. Zor weaning: Üç defa SSD ile 7 gün içinde ekstübasyonun gerçekleştirildiği weaning süreci,

3. Uzamış weaning: En az 3 weaning girişiminin başarısız olduğu veya ilk SSD sonrası ekstübasyon için 7 günden daha fazla süre gerektiren weaning denemeleridir.

Her bir durumun kendine özgü sık rastlanan nedenleri vardır ve Tablo 5'te belirtilmiştir (48). Karışık venöz oksijen doygunluğundaki (SvO_2) azalmanın weaning başarısızlığı için bir gösterge olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada SvO_2 'de en fazla düşme ile kan laktat seviyesinde artış (2-5 mmol/L) olduğu gösterilmiştir (49). Buna ek olarak sağ



Şekil 5. Solunum kas kapasitesi ve solunumsal yük arasındaki dengesizliğe neden olan patolojik durumlar

Tablo 4. Weaning sürecinin evreleri

Evreler	Tanımlamalar
1. Solunum yetmezliğinin tedavisi	Klinisyenin hastanın weaning sürecine hazır olabileceğini düşünmesi
2. Şüphelenme	Klinisyenin hastanın weaning sürecine hazır olabileceğini düşünmesi
3. Weaning çalışmalarına uygunluğun değerlendirmesi	Başarılı weaning olasılığını değerlendirmek için fizyolojik ölçümlerin (MİP, fr/VT) günlük test edilmesi
4. Spontan solunum çalışmaları	Hastanın spontan nefes alma gücünün değerlendirilmesi
5. Ekstübasyon	Endotrakeal tüpün çekilmesi
6. Reintübasyon	Spontan solunumu yetersiz olan hastaya endotrakeal tüp yerleştirilmesi

MİP: Maksimum inspiratuar basıncı, fr/VT: Tidal volüm oranı solunum frekansı

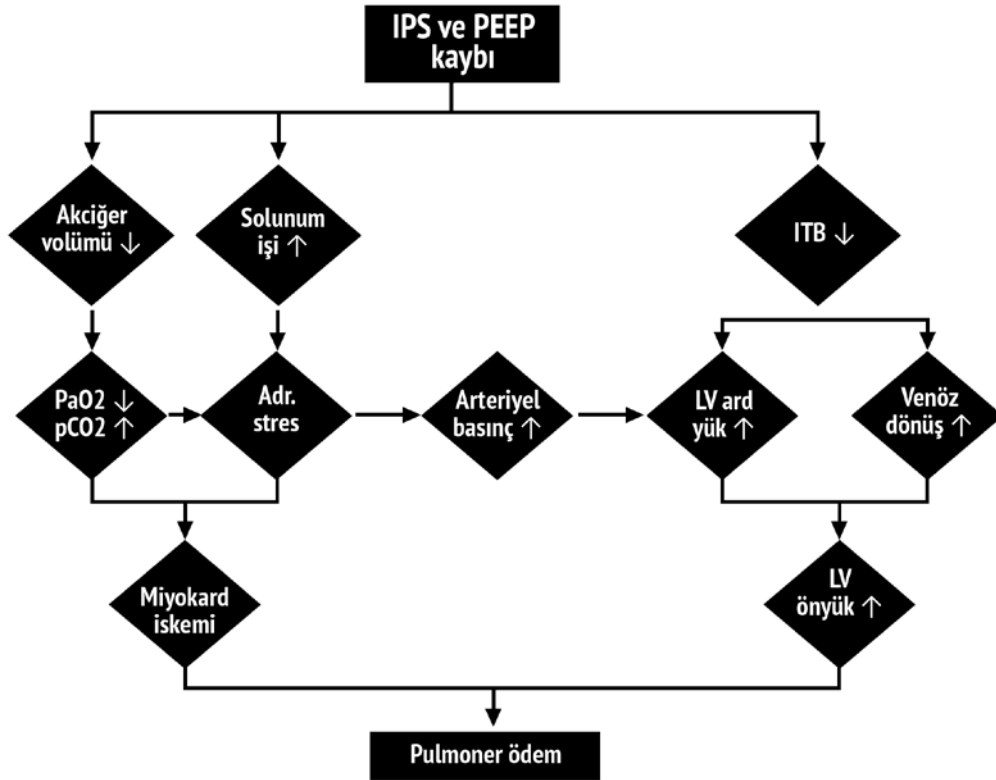
atriyal basınç ve pulmoner arter oklüzyon basıncı weaning başarısızlığında güvenilir göstergeler olmadığı bildirilmiştir (50).

Bir hastanın pozitif basınçlı ventilasyondan spontan solunuma geçiş yapması ile negatif intratorasik basınç yeniden oluşur, venöz dönüş yani önyük artar, katekolamin deşarjı ile taşikardi, pulmoner ve sistemik ardyükte artış meydana gelir (51). Düşük kardiyak output ve artmış pulmoner vasküler rezistansı olan bu hastalarda weaning, kısıtlı olan kardiyovasküler fonksiyonun dekompanseasyonuna neden olabilir (Şekil 6) (48). Sonuç olarak sağ kalp yetmezliği hastaları volüme yüklenmesine yatkın hale getirmektedir ve volüm yüklenmesinin weaning sürecini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (52).

Başarılı bir weaning için her hastada ilk yapılması gereken altta yatan hastalığın tedavi edilmesi gerektiği Tablo 4'te belirtilmiştir. Ancak ölüm sebebinin sağ ventrikül yetmezliği ve yetmezliğin sonuçları olduğu düşünülürse hasta yönetimi iki kısımdan oluşmaktadır; birincisi sağ ventrikül yetmezliği semptomlarının tedavisi, ikincisi PH'ye neden olan durumun tedavisi yani pulmoner vazodilatör ajanların kullanımıdır. Tedavi özeti Şekil 7 ve Şekil 8'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Weaning gruplarına göre weaning başarısızlığının en sık nedenleri

Basit weaning	Sedatif ajan birikimine bağlı gecikmiş uyanma Monitörizasyon eksikliği Personel eksikliği Sağlıklı weaning değerlendirilmesini önleyen gereksiz ventilatör desteği
Zor weaning	Sedatif ilaç birikimi Sıvı yüklenmesi Sol kalp yetmezliği Solunum kaslarının güçsüzlüğü (miyopati) Sepsis, enfeksiyon, sekresyon vs. bağlı artmış iş yükü
Uzamış weaning	Ciddi kronik kalp yetmezliği Ciddi kronik respiratuvar yetmezlik Solunum kaslarının uzamış güçsüzlüğü (miyopati) Depresyon Düşük uyku kalitesi, ciddi konstipasyon, devam eden sepsis, vs.



Şekil 6. Weaning başarısızlığına neden olan kardiyo sirkülatuvar mekanizma

İPS: İnspiratuvar basınç desteği, PEEP: Ekspirasyon sonu pozitif basınç, İTB: İntratorasik basınç, LV: Sol ventrikül, ↑: artış, ↓: azalma, PaO₂: Arteriyel oksijen basıncı, PCO₂: Arteriyel karbondioksit basıncı, Adr: Adrenerjik

Semptomların Tedavisi

Tetikleyici faktörlerin önlenmesi, sıvı kısıtlaması, vazopressör kullanımı, mekanik ventilasyon uygulanması bu hastaların semptomatik tedavisini oluşturmaktadır. Sıvı yüklenmesi sağ ventrikül yetmezliği varlığında sık rastlanan bir durum olup triküspid regürjitasyonunun artış, hepatik ve renal konjesyon, sağ ventrikül yetmezliğinde kötüleşmeye neden olur. Bu durumda diüretik tedavi uygulanır, gerekirse inotrop destek altında acil hemofiltrasyon uygulanır (6). Sistemik hipotansiyon durumunda sıvı tedavisi verilmesi yerine vazopressör ajan kullanılmalıdır ve seçilecek vazopressör ajan, pulmoner ardyükte minimal değişimle stroke volümü koruyan norepinefrindir (53). Yeni sınıf ilaçlar olan kalsiyum duyarlaştırıcı ajanlar miyokard kontraksiyonunu artırarak kalp foksionunu iyileştirir. Bu grup ajanlardan levosimendan ASSS'li hastalarda, sağ ventrikül yetmezliğinde faydalı olabilir. Ancak geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (54).

Mekanik ventilatör desteğine ihtiyaç varsa bu hastalarda mümkün olduğunca endotrakeal entübasyondan, yani invaziv mekanik ventilasyondan kaçınılmalıdır. Entübasyon kaçınılmaz ise kardiyovasküler sistem etkisi çok az olan etomidat indüksiyon için seçilecek ideal indüksiyon ajanıdır (55). Preoksijenizasyon esnasında apneye bağlı hiperkapniden kaçınmak için respiratuvar alkaloz korunmalıdır. Entübasyon esnasında nazal kanülle yüksek oksijen akımı uygulanmalıdır.

Düşük konsantrasyonlarda iNO (inhaler NO) oksijenizasyonu artırabilir (56). PH'de artmış transpulmoner basınç sağ ventrikül çıkış direncini artırır ve sonuç olarak stroke volümü azaltır. Bu durumda mekanik ventilasyon sağ ventrikül yetmezliğini tetikleyebilir ya da daha da kötüleştirir. Bu hastalar için ideal mekanik ventilasyon ayarı için minimal tidal volüm ve düşük ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP) uygulanmalıdır (6), ancak permisif hiperkapni açısından dikkatli olunmalıdır. Mekanik ventilasyon uygulanmasında amaç sağ ventrikül ardyük artışını yani hipoksemi ve hiperkapniyi önlemek, ortalama hava yolu basıncını düşük düzeyde tutmak ve alveolar kapanmayı önlemek olmalıdır (56,57).

Pulmoner Vazodilatör Ajan Kullanımı

Geniş bir literatür mevcut olmasına rağmen halen yoğun bakımda kullanılacak ideal ve etkin pulmoner vazodilatör bulunmamaktadır. Nitrogliserin, nitroprusid, prostoglandin analogları gibi intravenöz pulmoner vazodilatörler hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon yanıtını tersine çevirerek akciğer ventilasyon-perfüzyon eşitliğini kötüleştirir ve diastolik kan basıncını azalttığı gibi arteriyel oksijen saturasyonunu, sağ koroner arter perfüzyonunu da azaltır. Bu nedenle PH olan yoğun bakım hastalarında bu ajanların kullanımı uygun değildir. iNO direkt pulmoner vazodilatör etkisi olmasına



Şekil 7. Sağ ventrikül yetmezlik gelişmiş pulmoner hipertansiyon hastasının hemodinamik yönetimi

*Entübasyon kaçınılmaz ise izlenecek yol Şekil 8 'de gösterilmiştir

PDE: Fosfodiesteraz, ScVO₂: Santral venöz oksijen doygunluğu, SVO₂: Venöz oksijen saturasyonu, IV: İntravenöz

rağmen yoğun bakımda PH'de kullanımı halen net değildir (6). Postoperatif hastalarda ciddi PH ve/veya sağ kalp yetmezliğinde yararlı etkileri olabilir (58). İnhal prostasiklin 1) rebound PH yapmaması, 2) iNO ile görülen NO₂ oluşumu ve methemoglobinemi gibi yan etkilerinin olmaması nedeni ile iNO'ya göre daha etkindir (6). İnhal milrinon, pulmoner

vasküler rezistansı azaltması ve kardiyak outputu artırması nedeniyle tercih edilecek pulmoner vazodilatatördür (59). Milrinonun inhalasyon yolu ile verilemediği durumlarda hastaların aşamalı olarak oksijenizasyonunda düzelme ve vazopressör destek ihtiyacında azalma gözlemlenmiş bulunmaktayız. Bunlar dışında fosfodiesteraz 5 inhibitörleri olan sildenafil ve tadalafil (60) çalışmalarda egzersiz kapasitesini artırdığı gösterilmiştir. Yeni bir ET-1 reseptör antagonisti olan macitentanin mortalite ve morbiditeyi azaltıcı etkisi olduğu belirtilmiştir (61). Yeni bir ajan olan riociguat çözünebilir guanilat siklaz stimülatörü olup bu ajanının egzersiz kapasitesini artırdığı ve pulmoner hemodinamiyi iyileştirici etkisi gösterilmiştir (62).

Sonuç

Kalp-akciğer etkileşimleri kronik PH'de patofizyolojiyi oluştururken, sağlıklı bir hastada dahi weaning sürecinin başarısını belirler. Bu nedenle mekanik ventilasyon uygulanan PH hastalarında tedavinin her aşamasında bu etkileşim düşünülerek hareket edilmelidir. Ancak bu hastalarda weaning sürecinde esas olan pulmoner vasküler rezistansı artıran faktörlerden yani hipoksi, hiperkarbi, asidoz, yüksek PEEP uygulanması ve hipotermiden kaçınmaktır. Yoğun bakım hastalarında uzamış ve zor weaning durumunda tanı konulmamış PH her zaman mutlaka akla getirilmelidir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ceren Gunt, Nedim Çekmen, Dizayn: Ceren Gunt, Nedim Çekmen, Veri Toplama veya İşleme: Ceren Gunt, Nedim Çekmen, Analiz veya Yorumlama: Ceren Gunt, Nedim Çekmen, Literatür Arama: Ceren Gunt, Nedim Çekmen, Yazan: Ceren Gunt, Nedim Çekmen.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Havayolu yönetimi;

1. İndüksiyondan önce sıvı tedavisi,
2. Sistemik vasküler rezistans ve sistemik basıncı koruma,
 - Santral venöz yola erişim ve norepinefrin infüzyonu,
 - Hedef OAB>PAP, genellikle >70 mmHg,
3. Preoksijenasyon/apneik oksijenasyon,
 - NIPPV ile preoksijenizasyon,
 - Şant mevcutsa iNO (20-30 ppm) sürekli ver,
4. İndüksiyon,
 - Etomidat tercih edilecek ajan,
 - Hızlı-seri indüksiyon,
5. Hiperkapniden kaçın,
 - İndüksiyon öncesi respiratuvar alkaloz,
 - Girişim esnasında sodyum bikarbonat gerekebilir,
 - Olası zor hava yolu durumunda uyanık entübasyon.



Mekanik ventilasyon;

1. Hipoksemiden kaçın,
 - PEEP 5-8 cm H₂O, FiO₂ %100
2. Hiperkapniden kaçın,
 - Permisif hiperkapni pulmoner vasküler rezistansı artırır
3. Hava yolu basıncını düşük düzeyde tut,
4. Büyük intratorasik basınç değişimlerinden kaçın,
5. Atektaziden kaçın,
 - Atektazi sağ ventrikül ardyükünü artırır
 - PEEP
 - Sık pozisyon değişimi/yüzükoyun pozisyon.

Şekil 8. Pulmoner hipertansiyon hastasında entübasyon özellikler ve mekanik ventilasyon uygulaması

OAB: Ortalama arter basıncı, NIPPV: Non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon

Kaynaklar

- Chemla D, Castelain V, Herve P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002;20:1314-31.
- Gurtu V, Michelakis ED. Emerging therapies and future directions in pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol* 2015;31:489-501.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-9.
- Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:719-25.
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010;137:376-87.
- Gayat E, Mebazaa A. Pulmonary hypertension in critical care. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:439-48.
- Hoepfer MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1114-24.
- Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL, Weinacker AB. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007;35:2037-50.
- Lau EM, Humbert M. A critical appraisal of the updated 2014 Nice Pulmonary Hypertension Classification System. *Can J Cardiol* 2015;31:367-74.
- Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci MW, Hanaoka M, Loyd JE, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S32-42.
- Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, Abdalla SA, Rowell J, Machado RD, et al. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2003;40:865-71.
- Chaouat A, Coulet F, Favre C, Simonneau G, Weitzenblum E, Soubrier F, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004;59:446-8.
- Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, Randall R, Chowdhury HM, Snape KM, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011;32:1385-9.
- Austin ED, Ma L, LeDuc C, Berman Rosenzweig E, Borczuk A, Phillips JA, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:336-43.
- Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351-61.
- Shujaat A, Minkin R, Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:273-82.
- Weitzenblum E, Chaouat A. Pulmonary hypertension due to chronic hypoxic lung disease. In: Peacock AJ, LJ R, editors. *Pulmonary Circulation: Diseases and Their Treatment*. New York, NY: Oxford University Press; 2004. p. 376.
- Belenkie I, Smith ER, Tyberg JV. Ventricular interaction: from bench to bedside. *Ann Med* 2001;33:236-41.
- Gan C, Lankhaar JW, Marcus JT, Westerhof N, Marques KM, Bronzwaer JG, et al. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H1528-33.
- Handoko ML, Lamberts RR, Redout EM, de Man FS, Boer C, Simonides WS, et al. Right ventricular pacing improves right heart function in experimental pulmonary arterial hypertension: a study in the isolated heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1752-9.
- Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation* 2009;120:992-1007.
- Sharma S, Taegtmeyer H, Adroque J, Razeghi P, Sen S, Ngumbela K, et al. Dynamic changes of gene expression in hypoxia-induced right ventricular hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H1185-92.
- Simon MA. Right ventricular adaptation to pressure overload. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:237-43.
- Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:405-9.
- Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, Jais X, Sitbon O, Price LC, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;35:1286-93.
- Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, Fellahi JL, Prin S, Page B, et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med* 2001;29:1551-5.
- Fox C, Kalarickal PL, Yarborough MJ, Jin JY. Perioperative management including new pharmacological vistas for patients with pulmonary hypertension for noncardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:467-72.
- Mekontso-Dessap A, de Prost N, Girou E, Braconnier F, Lemaire F, Brun-Buisson C, et al. B-type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:1529-36.
- Pinsky MR. Understanding preload reserve using functional hemodynamic monitoring. *Intensive Care Med* 2015;41:1480-2.
- Pinsky MR. Probing the limits of arterial pulse contour analysis to predict preload responsiveness. *Anesth Analg* 2003;96:1245-7.
- Richter HP, Petersen C, Goetz AE, Reuter DA, Kubitz JC. Detection of right ventricular insufficiency and guidance of volume therapy are facilitated by simultaneous monitoring of static and functional preload parameters. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:1051-5.
- Li C, Lin FQ, Fu SK, Chen GQ, Yang XH, Zhu CY, et al. Stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Int J Med Sci* 2013;10:148-55.
- Carsetti A, Cecconi M, Rhodes A. Fluid bolus therapy: monitoring and predicting fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:388-94.
- Monnet X, Teboul JL. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care* 2013;17:217.
- Ernande L, Cottin V, Leroux PY, Girerd N, Huez S, Mulliez A, et al. Right isovolumic contraction velocity predicts survival in pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:297-306.
- Eroglu S. [How to assess pulmonary hypertension with echocardiography?]. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2015;43:109-16.
- Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive

- Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40:1795-815.
38. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865-70.
 39. Nagaya N, Ando M, Oya H, Ohkita Y, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a noninvasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2002;74:180-4.
 40. Ishii J, Nomura M, Ito M, Naruse H, Mori Y, Wang JH, et al. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin Chim Acta* 2000;301:19-30.
 41. Takami Y, Horio T, Iwashima Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshihara F, et al. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF. *Am J Kidney Dis* 2004;44:420-8.
 42. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313-21.
 43. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:844-8.
 44. Ozpelit E, Akdeniz B, Ozpelit ME, Tas S, Bozkurt S, Tertemiz KC, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in pulmonary arterial hypertension. *J Int Med Res* 2015;43:661-71.
 45. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;38:359-67.
 46. Saglam M, Vardar-Yagli N, Calik-Kutukcu E, Arkan H, Savci S, Inal-Ince D, et al. Functional exercise capacity, physical activity, and respiratory and peripheral muscle strength in pulmonary hypertension according to disease severity. *J Phys Ther Sci* 2015;27:1309-12.
 47. Boles JM, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007;29:1033-56.
 48. Perren A, Brochard L. Managing the apparent and hidden difficulties of weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2013;39:1885-95.
 49. Zakynthinos S, Routsis C, Vassilakopoulos T, Kaltsas P, Zakynthinos E, Kazi D, et al. Differential cardiovascular responses during weaning failure: effects on tissue oxygenation and lactate. *Intensive Care Med* 2005;31:1634-42.
 50. Jubran A, Mathru M, Dries D, Tobin MJ. Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1763-9.
 51. Pinsky MR. The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story. *Intensive Care Med* 1997;23:493-503.
 52. Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Esteban A, Epstein SK, Arabi Y, Apezteguia C, et al. Risk factors for extubation failure in patients following a successful spontaneous breathing trial. *Chest* 2006;130:1664-71.
 53. Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, Fesler P, Hubloue I, Ewalenko P, et al. Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2004;32:1035-40.
 54. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med* 2006;34:2287-93.
 55. Pritts CD, Pearl RG. Anesthesia for patients with pulmonary hypertension. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:411-6.
 56. Rudolph AM, Yuan S. Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H⁺ ion concentration changes. *J Clin Invest* 1966;45:399-411.
 57. Jardin F, Vieillard-Baron A. Right ventricular function and positive pressure ventilation in clinical practice: from hemodynamic subsets to respirator settings. *Intensive Care Med* 2003;29:1426-34.
 58. George I, Xydas S, Topkara VK, Ferdinando C, Barnwell EC, Gableman L, et al. Clinical indication for use and outcomes after inhaled nitric oxide therapy. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2161-9.
 59. Dalabih M, Rischard F, Mosier JM. What's new: the management of acute right ventricular decompensation of chronic pulmonary hypertension. *Intensive Care Med* 2014;40:1930-3.
 60. Falk JA, Philip KJ, Schwarz ER. The emergence of oral tadalafil as a once-daily treatment for pulmonary arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:273-80.
 61. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809-18.
 62. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-40.